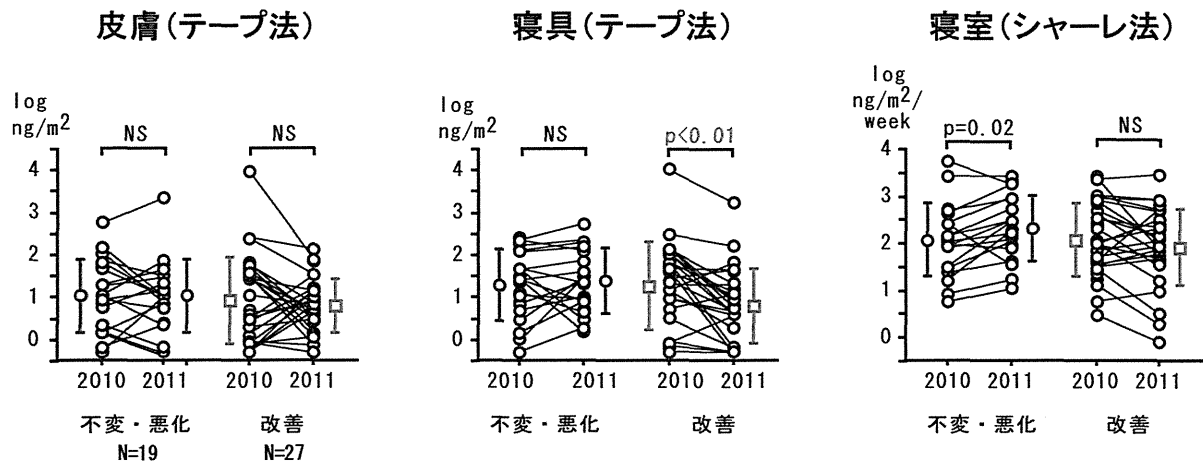


介入群：寝具への掃除機掛けをするよう指導しているが半数以上が実施していない。  
 非介入群：指導していないのにすでに寝具への掃除機掛けをしている。

図2・介入群、非介入群の寝具への掃除機掛けの実施頻度



#### 臨床症状の定義

改善群：前年度の8-10月時期と比較して臨床症状（喘鳴、咳嗽、呼吸困難感）が減少、SABA使用頻度の減少、予定外受診の減少など1つ以上が陽性。無症状変化なし症例も改善群と定義した。

不変・悪化群：上記の臨床症状が増悪、SABA使用頻度の増加、予定外受診の増加など1つ以上が陽性。臨床症状が持続し、変化がない場合は不変とした。

臨床症状改善群では寝具 Der 1 量が減少し、不変・悪化群では寝室 Der 1 量が増加した。

図3・1年後の臨床症状改善群と不変・悪化群の各試料中 Der 1 量の変化

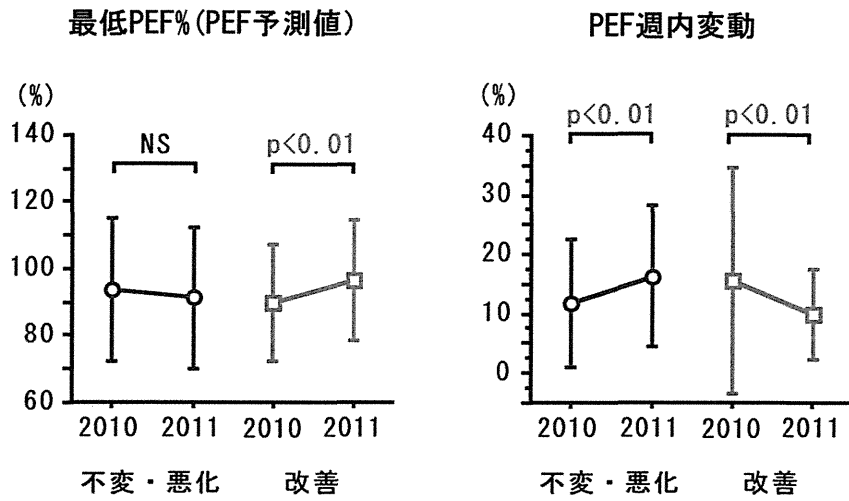


図4・1年後の臨床症状改善群と不変・悪化群のPEFの変化

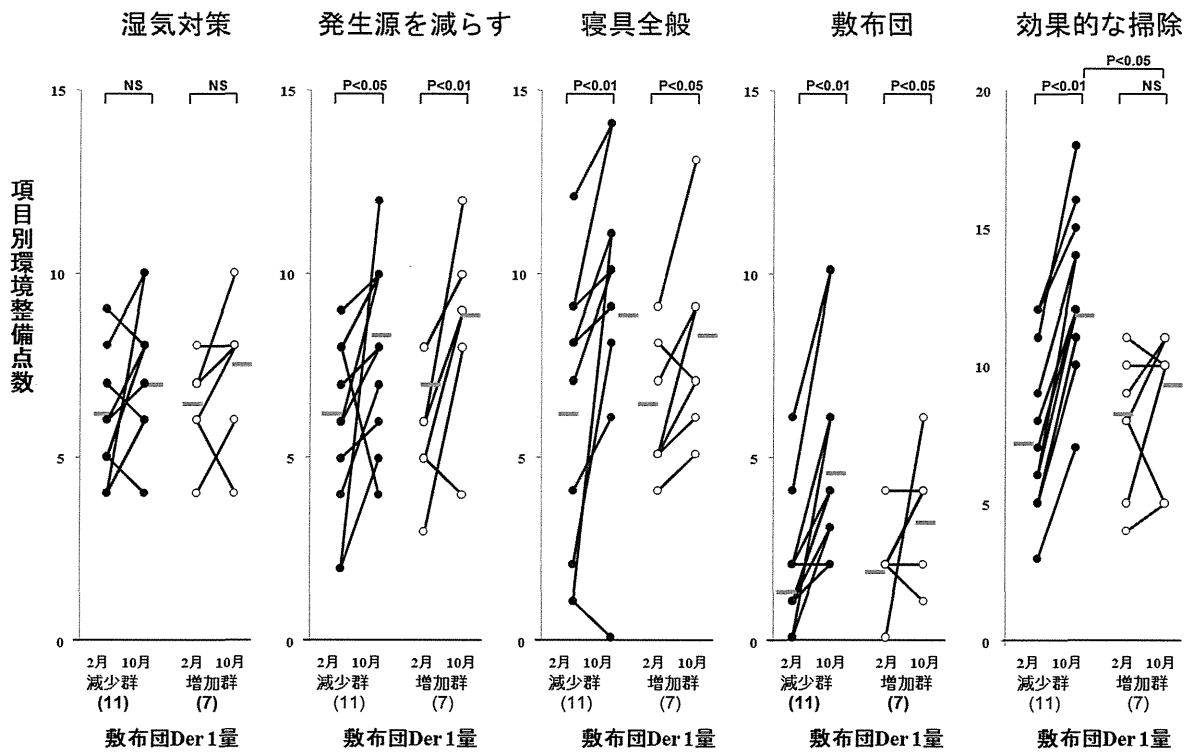
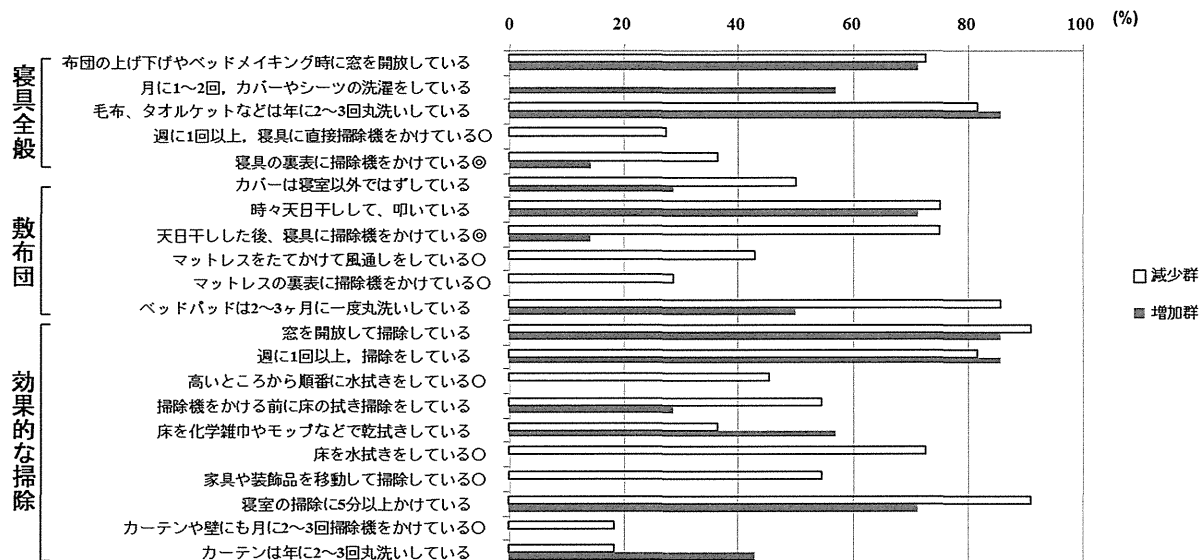


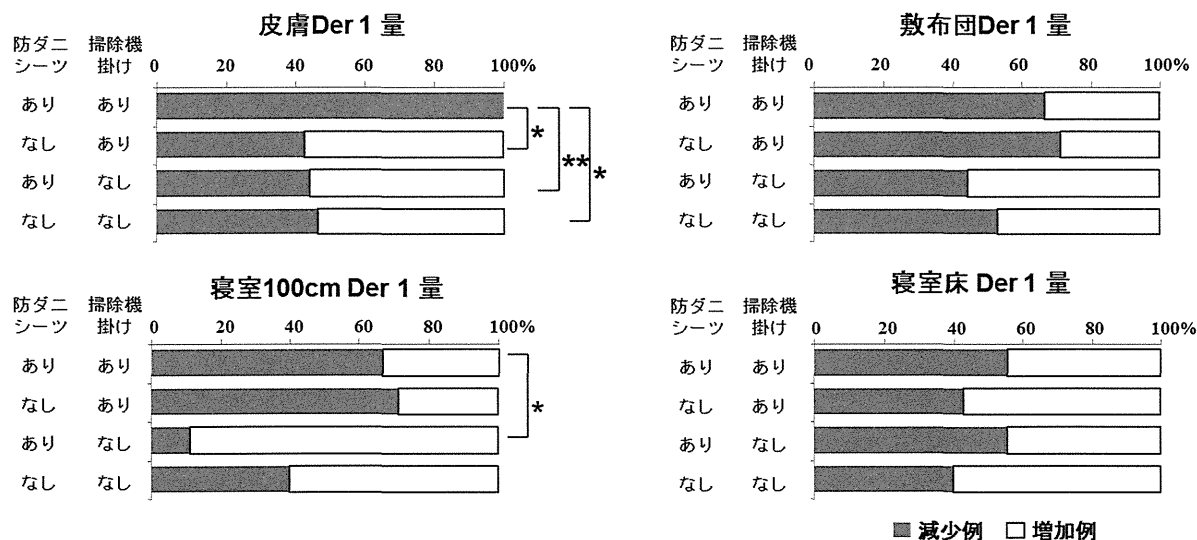
図5・寝具Der1量減少群と増加群の項目別環境整備点数の比較



○：減少群のみ実施していたこと

◎：増加群の2倍以上の症例で減少群が実施していたこと

図6・具体的な環境整備の内容



\*\*P<0.01 \*P<0.05

図7・防ダニシーツの使用，寝具への掃除機掛け

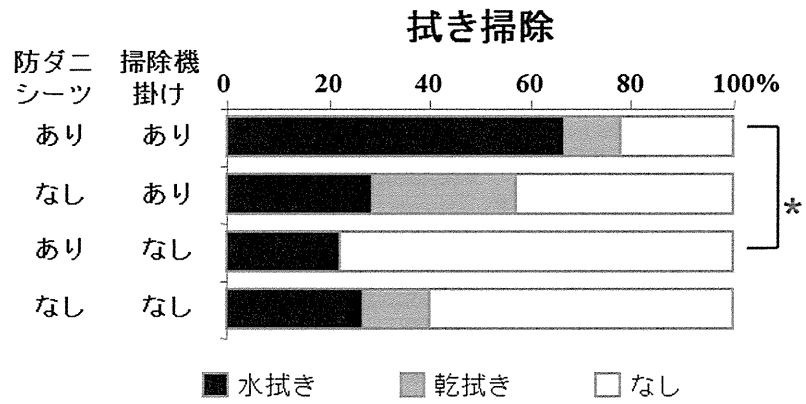
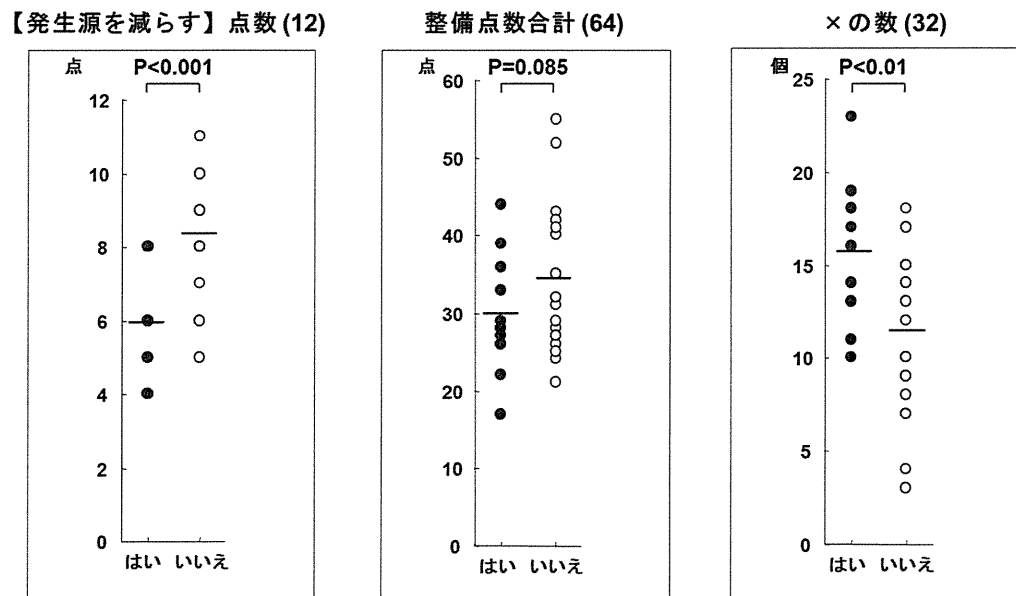
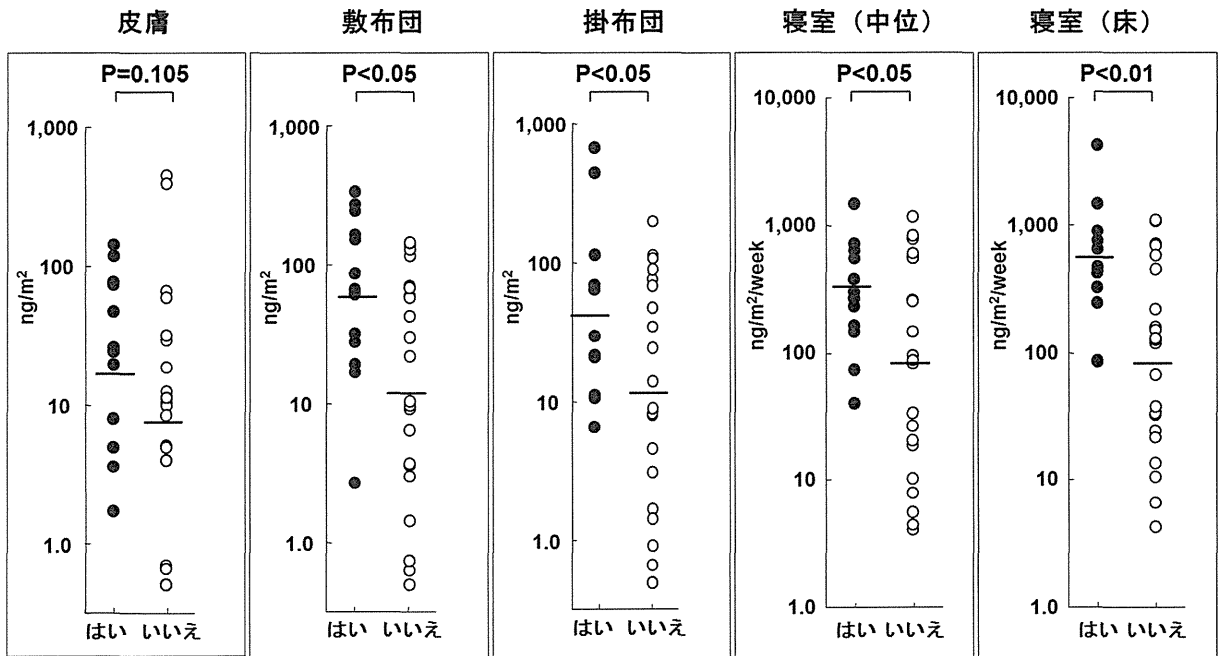


図8・寝具の掃除機掛けと拭き掃除



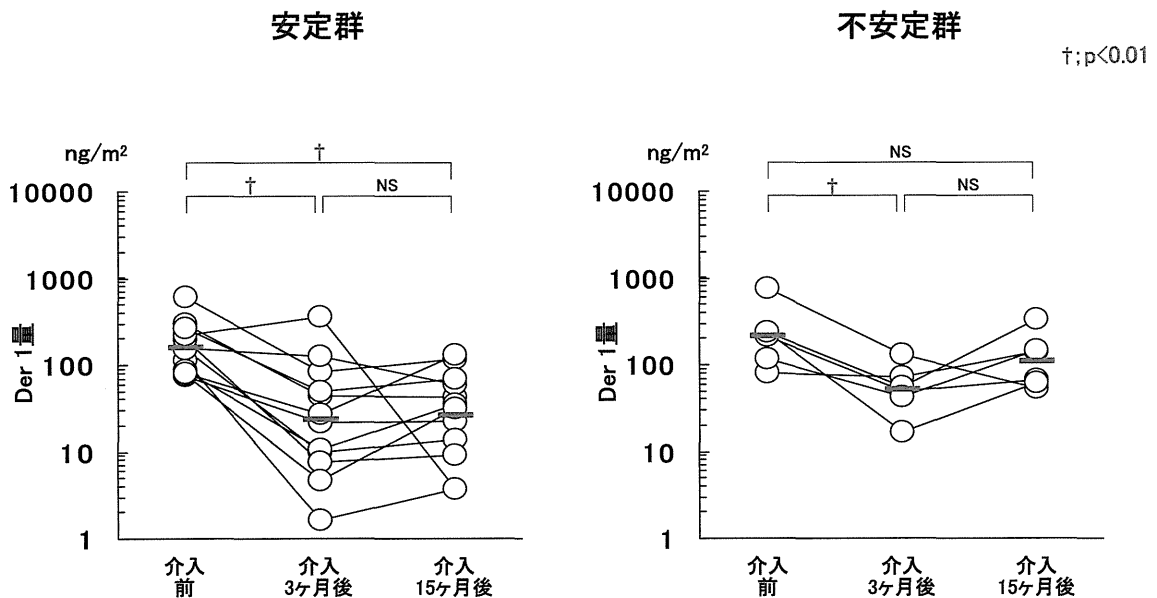
環境整備のできていない項目 (×) 数が多く、特に【発生源を減らす】点数が低かった

図9・春季に「なかなか思うように実施できない」と回答した症例の環境整備点数



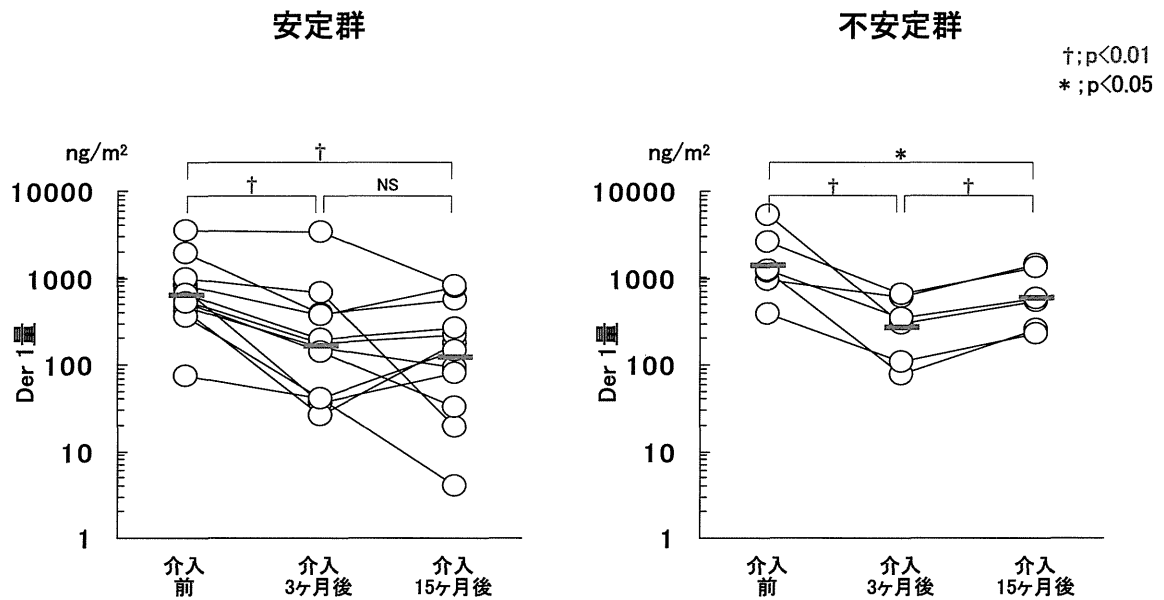
全ての環境中 Der 1 量が高かった

図 10 ・春季に「なかなか思うように実施できない」と回答した症例の秋季の Der 1 量



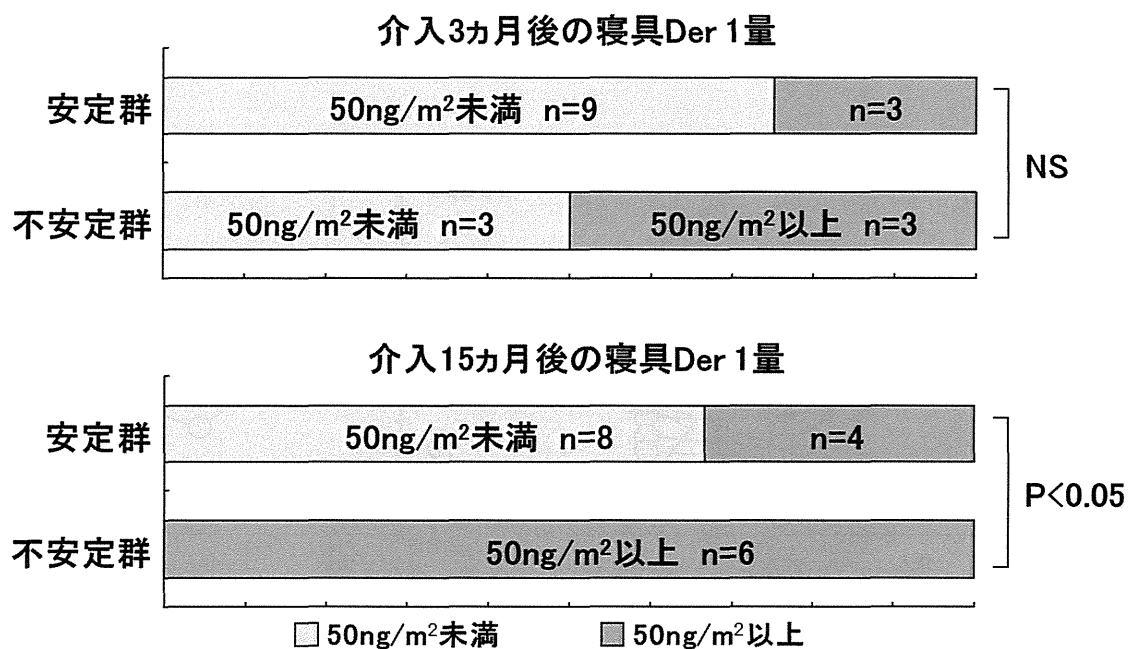
安定群では介入 3 ヶ月後の寝具 Der 1 量の減少が 15 ヶ月後も持続していたが、不安定群では 15 ヶ月後の寝具 Der 1 量が増加し介入前と差がなくなっていた。

図 11 ・介入 15 ヶ月後の臨床症状と寝具（テープ法）Der 1 量



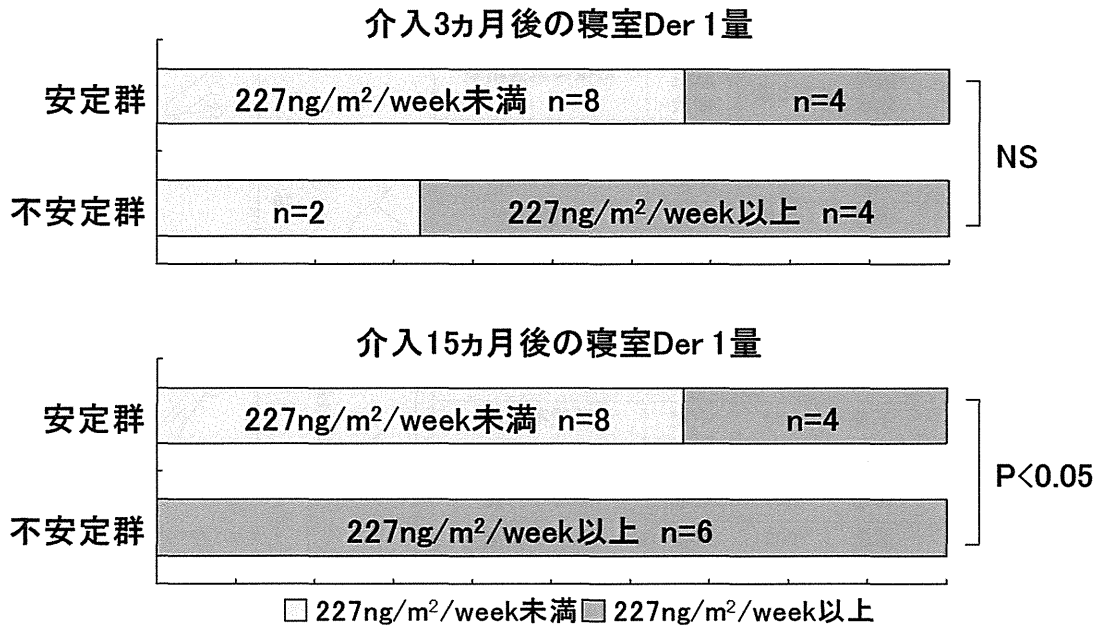
安定群では介入3ヵ月後の寝室Der 1量の減少が15ヵ月後も持続していたが、不安定群では介入15ヵ月後の寝室Der 1量が介入3ヵ月後より有意に増加した。

図12・介入15ヵ月後の臨床症状と寝室（シャーレ法）Der 1量



安定群では介入15ヵ月後の寝具Der 1量の低い（50ng/m<sup>2</sup>以下）症例が多い

図13・寝具Der 1量と介入15ヵ月後の臨床的効果の関係



介入 15 ヲ月後の平均値である 227ng/m<sup>2</sup>/week を基準に症例を分類すると安定群では介入 15 ヲ月後の寝室 Der 1 量の低い (227ng/m<sup>2</sup>/week 未満) 症例が多い。

図 1 4 ・ 寝室 Der 1 量と介入 15 ヲ月後の臨牀的効果の関係

介入前 ICS量	介入3ヵ月後		介入15ヵ月後		治療薬減量結果
	ICS量	臨床 症状	ICS量	臨床 症状	
200	0	改善	0	不変	中止可能
800	400	改善	400	不変	減量可能
400	200	改善	200	不変	減量可能
400	200	不変	200	不変	減量可能
400	200	悪化	200	改善	減量可能
2400	2400	改善	2400	不変	減量不可能
400	400	不変	400	不変	減量不可能
1600	800	悪化	1600	改善	減量不可能
800	400	悪化	800	改善	減量不可能
800	400	悪化	800	改善	減量不可能
400	200	悪化	400	改善	減量不可能
1600	400	悪化	治療 自己中断	不変	減量不可能
800	400	悪化	800	不変	減量不可能
200	0	悪化	200	不変	減量不可能
200	0	悪化	200	不変	減量不可能
400	200	悪化	800	不変	減量不可能
200	0	悪化	400	不変	減量不可能

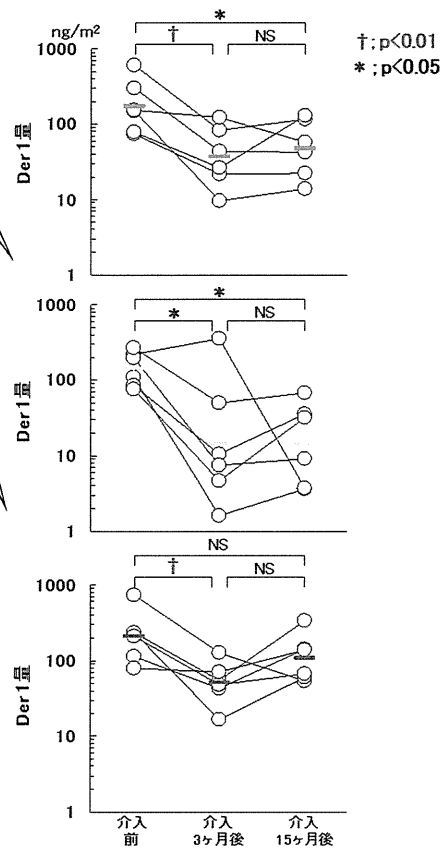


図 1 5 ・ ICS 減量方法の実際 (CFC-BDP 換算) と寝具 Der 1 量の変化



厚生労働科学研究費補助金（免疫アレルギー疾患予防・治療研究事業）  
分担研究報告書

呼気 NO を用いた喘息管理手法の確立

研究分担者	棟方 充	福島県立医科大学附属病院 病院長	
研究協力者	佐藤 俊	福島県立医科大学呼吸器内科学講座	学内講師
	福原 敦朗	福島県立医科大学呼吸器内科学講座	助教
	斎藤 純平	福島県立医科大学呼吸器内科学講座	学内講師
	植松 学	福島県立医科大学呼吸器内科学講座	専攻医
	美佐 健一	福島県立医科大学呼吸器内科学講座	助手
	二階堂雄文	福島県立医科大学呼吸器内科学講座	助手
	福原奈緒子	福島県立医科大学呼吸器内科学講座	助手
	王 新涛	福島県立医科大学呼吸器内科学講座	特別研究員
	谷野功典	福島県立医科大学呼吸器内科学講座	准教授

研究要旨

気管支喘息コントロールにおける呼気一酸化窒素（FeNO）の有用性を探索するために2つ検討を行った。喘息コントロールテスト（ACT）でコントロール良好と評価された喘息治療中の症例について、FeNO 値 40ppb を基準にして2群に分類したところ、FeNO が高い群は低い群と比較して過去1年間の喘息増悪が多い傾向を認めた。また、治療終了後の喘息症例を後ろ向きに検討したところ、喘息増悪によって再受診した症例はその後受診しなかった症例と比較して治療終了時の FeNO が有意に高値であった。この2検討により FeNO は自覚症状では判断できない喘息増悪の予測因子となり、喘息治療により症状が改善しても気道炎症が残存している症例を FeNO で検出できる可能性がある。今後さらに検証が必要であり前向きな検討が必要である。

A. 研究目的

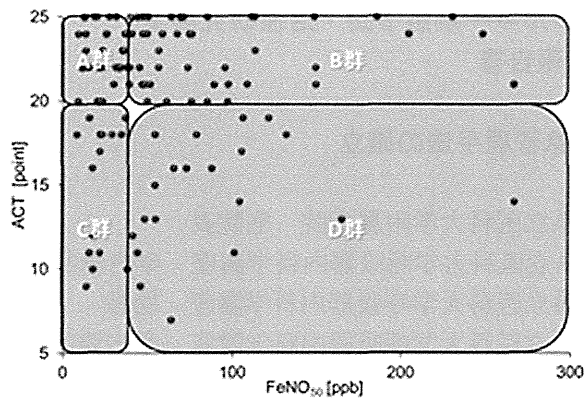
我々は平成23年度 厚生労働科学研究費補助金 免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業「アレルギー疾患の予後改善を目指した自己管理および生活環境改善に資する治療戦略の確立に関する研究」において、喘息コントロールにおける呼気一酸化窒素（FeNO）は従来コントロールに用いられてきた FEV1 変化量と有意な相関を認め喘息の管理指標としての有用性が示唆されるが、喘息コントロールテスト（Asthma control test ; ACT）の変化量との相関は弱く、ACT とは異なる病態を反映している可能性があることを報告した。これまでの研究から FeNO を用いた喘息管理手法を確立には、ACT との併用が有効である可能性がある。本来自覚症状とアレルギー性気道炎症の推移は同一ではなく、喘息コントロールにおいて気道炎症をコントロール

してゆくことの意義を明らかにしてゆく必要がある。

B. 研究方法 C. 研究結果

（研究1）

方法: 当院通院中の気管支喘息患者を対象に、治療中の喘息患者の一時点の FeNO、ACT 値に基づき、ACT 20 点、FeNO 40 ppb を基準として全体を4種類に分類し（FeNO<40 かつ ACT≥20 ; A群、FeNO≥40 かつ ACT≥20 ; B群、FeNO<40 かつ ACT<20 ; C群、FeNO≥40 かつ ACT<20 ; D群）、ACT に FeNO を追加して喘息コントロールを行う意義について検討した。FeNO は NA623N®（CHEST 社製）を用い、オンライン法（呼出流速 50ml/s）で測定した。



(図1) 喘息治療中の FeNO と ACT の分布

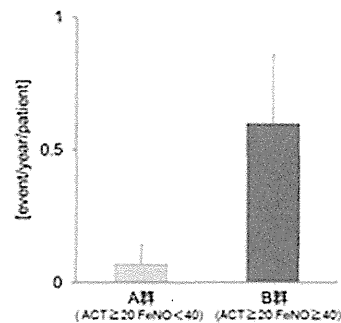
結果：解析は 88 例(A群 27 例、B群 35 例、C群 12 例、D群 14 例)で行った (図 1)。増悪の定義を全身ステロイド投与とし各群を比較したところ、A群においてD群との比較にて増悪の有無および一年間の増悪回数が有意に少なかった他、B群との比較でも年間増悪回数が少ない傾向にあった。その他 ICS の年間使用率(実処方数/本来必要な処方数)では 4 群間で有意差を認めなかった。ACT $\geq$ 20 点で FeNO 値が異なる A群と B群の比較では、B群は治療を考慮した喘息の重症度が有意に重症であり、血清 IgE 濃度が高い傾向があった (表 1)。

(表1) ACT20点以上の喘息患者についてFeNO 高低での比較

	A群, FeNO <sub>0</sub> <40 ppb (n=34)	B群, FeNO <sub>0</sub> $\geq$ 40 ppb (n=43)	p value
Gender [Male / Female]	13 / 21	14 / 29	0.604
Age [y.o.]	58.0 [14.9]	59.9 [13.5]	0.666
Height [cm]	157.4 [9.4]	158.7 [7.7]	0.335
Body weight [kg]	60.8 [13.8]	58.6 [7.7]	0.573
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	24.5 [5.0]	23.2 [3.6]	0.335
Severity [int./mod./sev.]	8 / 17 / 8 / 1	6 / 13 / 16 / 8	0.045*
Infantile asthma [+ / -]	3 / 31	5 / 38	1.000
Allergic rhinitis [+ / -]	12 / 22	14 / 29	0.801
Chronic sinusitis [+ / -]	4 / 30	9 / 34	0.286
Treatment period [m]	16.3 [27.6]	11.2 [17.2]	0.858
Total IgE [U/ml]	361 [664]	481 [751]	0.093
Mite-specific IgE [U <sub>0</sub> /ml]	3.7 [17.3]	13.8 [29.1]	0.142
Cedar-specific IgE [U <sub>0</sub> /ml]	10.6 [22.4]	15.2 [26.7]	0.090
Atopy / Non-atopy	17 / 16	28 / 15	0.232
ACT score [point]	22.7 [1.6]	23.0 [1.9]	0.486
Obstructive dysfunction [+ / -]	5 / 29	13 / 30	0.110

Mean [SD]. \*p < 0.05  
Comparisons were made using chi-square test, Mann-Whitney U test and Fisher's exact test

また、服薬状況は同等であったが、1 年間あたりの経口ステロイドを内服するような増悪の回数が B群で多い傾向があった(A群 0.07 回/年/人, B群 0.60 回/年/人 ; p=0.056) (図 2)。



(図2) 過去1年間の経口ステロイドが必要な増悪回数の比較

### (研究 2)

方法：対象は 2009 年 1 月から 2011 年 12 月の間に当科に通院歴のある喘息患者で、主治医の判断で治療が終了されたもしくは自己中断され、かつ最終受診時に FeNO 測定を施行した症例。症状再燃による再受診の有無と FeNO 値との関連について後ろ向きに検討した。FeNO は NA623N® (CHEST 社製) を用い、オンライン法 (呼出流速 50ml/s) で測定した。

結果：対象患者は全 50 名 (男性 24 名, 女性 26 名, 平均 44.7 歳)。このうち、症状再燃による再受診症例 (再受診群) は 11 名 (再受診までの期間平均 8.6 カ月) であった (表 2)。

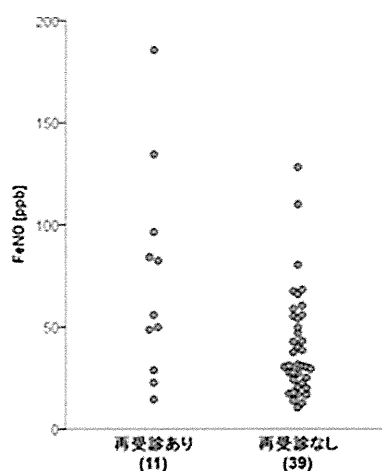
### (倫理面への配慮)

本研究はヒトの遺伝子解析を主要課題として実施された。資料の提供者、その家族と血縁者、その他関係者の人権及び利益保護のために、三省合同で作成された「ヒトゲノム・遺伝子解析に関する倫理指針」に基づき、説明書と同意書を作成した。筑波大学の「医の倫理委員会」に審査を申請し、承認された。

	Mean [range]
N	50
Male / Female	24 / 26
Age (y.o.)	44.7 [17 - 77]
Atopy / Non-atopy	35 / 15
FeNO [first visit] (ppb)	80.6 [11.5 - 275.1]
FeNO [last visit] (ppb)	47.8 [10.3 - 185.4]
Treatment period (months)	9.2 [0.4 - 62]
Re-consultation N (%)	11 (22%)

(表 2) 患者背景

再受診群は非再受診群と比較して性別やアトピーの有無（アトピーは血液検査にて総 IgE 250 IU/ml 以上または雑草・イネ・ヒノキ・カモガヤ・ダニ・ハウスダスト・スギ・ネコ・イヌ・カンジダ・アスペルギルス・アルテルナリアの抗原特異的 IgE のうち 0.70 UA/ml（クラス 2）以上が 1 つ以上存在することをアトピー陽性と定義）、喘息治療期間、治療前後の FeNO 変化率に有意差を認めなかったが、治療終了時の FeNO は再受診群において有意に高値であった（Mean±SD：再受診群 72.9±51.5 ppb vs 非再受診群 40.6±25.7 ppb, p=0.038）（図 3）。



（図 3）最終受診時の FeNO 分布

さらに再受診を規定する FeNO のカットオフ値は 47.7 ppb（感度 72.7%，特異度 69.2%）であった。また、再受診した症例について、治療終了時の FeNO 値と最終受診時から再受診までの期間は負の相関傾向を認めた（ $r = -0.501$ ,  $p = 0.110$ ）。

#### D. 考察

今回の検討では ACT による評価で 20 点以上（good control）であっても、FeNO が高値群は過去 1 年間の喘息増悪が多く、さらに実際の喘息症例の治療終了後の経過の検討でも最増悪で受診した症例はその後受診しなかった症例と比較して最終受診時の FeNO が有意高値であった。この 2 検討により FeNO は自覚症状では判断できない喘息増悪の予測因子となり、喘息治療により症状が改善して

も気道炎症が残存している症例（今後増悪する可能性が高い症例）を FeNO で検出できる可能性がある。今後さらに検証が必要であり前向きな検討が必要である。

#### E. 結論

今回の検討では ACT による評価で 20 点以上（good control）であっても、FeNO が高値群は過去 1 年間の喘息増悪が多く、さらに実際の喘息症例の治療終了後の経過の検討でも最増悪で受診した症例はその後受診しなかった症例と比較して最終受診時の FeNO が有意高値であった。この 2 検討により FeNO は自覚症状では判断できない喘息増悪の予測因子となり、喘息治療により症状が改善しても気道炎症が残存している症例（今後増悪する可能性が高い症例）を FeNO で検出できる可能性がある。今後さらに検証が必要であり前向きな検討が必要である。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Munakata M. Exhaled nitric oxide (FeNO) as a non-invasive marker of airway inflammation. *Allergol Int.* 2012; 61(3): 365-372
- 2) Munakata M. Respiratory medicine during the great East Japan earthquake and tsunami: what we as respiratory physicians can learn from Japan's complex 3.11 disasters. *Respir Investig.* 2012; 50(4): 123
- 3) Sato S, Tanino Y, Saito J, Nikaido T, Inokoshi Y, Fukuhara A, Fukuhara N, Wang X, Ishida T, Munakata M. The relationship between 25-hydroxyvitamin D levels and treatment course of pulmonary tuberculosis. *Respir Investig.* 2012; 50(2): 40-45
- 4) Fukuhara A, Sato S, Uematsu M, Misa K, Nikaido T, Inokoshi Y, Fukuhara N,

- Wang X, Kanazawa K, Tanino Y, Ishida T, Munakata M. Impacts of the 3/11 disaster in fukushima on asthma control. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 186(12): 1309-1310
- 5)Saito J, Sato S, Fukuhara A, Sato Y, Nikaido T, Inokoshi Y, Fukuhara N, Saito K, Ishii T, Tanino Y, Ishida T, Munakata M. Association of Asthma Education with Asthma Control Evaluated by Asthma Control Test, FEV(1), and Fractional Exhaled Nitric Oxide. *J Asthma* 2013; 50(1): 97-102
- 6)Tanino Y, Chang MY, Wang X, Gill SE, Skerrett S, McGuire JK, Sato S, Nikaido T, Kojima T, Munakata M, Mongovin S, Parks WC, Martin TR, Wight TN, Frevert CW. Syndecan-4 regulates early neutrophil migration and pulmonary inflammation in response to lipopolysaccharide. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2012; 47(2): 196-202
- 7)棟方充. 東日本大震災における放射線汚染と避難命令への対応. *日本胸部臨床*. 2012; 71(3): 224-231
- 8)棟方充. 気管支喘息、COPD 安定期の治療中等症以上の気管支喘息の治療はどうあるべきか. *Medicina*. 2012; 49 (3) : 461-464
- 9)佐藤俊、棟方充. 呼吸器疾患 慢性咳嗽. 診断と治療. 2012; 100: S47-S53
- 10)佐藤俊、棟方充. 炎症病態の診療上の意義とその評価. *Medical Practice*. 2012; 29(4): 591-594
- 11)佐藤俊、棟方充. 難治性喘息の表現型. *最新医学*. 2012; 67(6): 73-78
- 12)佐藤俊、棟方充. 先天性ならびに遺伝子異常に伴う気道病変 先天性疾患 線毛異常症. *日本胸部臨床*. 2012; 71: S81-S86
- 13)佐藤俊、棟方充. NO など客観的指標を用いた吸入ステロイド療法のモニタリング. *喘息*. 2012; 25(2): 50-55
- 2.学会発表
- 1)Sato S, Tanino Y, Fukuhara N, Nikaido T, Misa K, Fukuhara A, Uematsu M, Wang X, Ishida T, Munakata M. Clinical Significance of Pulmonary Emphysema in Patients with Idiopathic Interstitial Pneumonia. *American Thoracic Society 2013 International Conference*. 2013.5. San Francisco, USA
- 2)棟方充. 気管支喘息の診断と治療. 第 47 回日本内科学. 2012.12. 高松
- 3)棟方充. 喘息研究 22 年間の歩み. 第 22 回北海道喘息研究会. 2012.10. 札幌
- 4)棟方充. 成人喘息に残された課題 : 成人喘息の発症機序. 第 32 回六甲カンファレンス. 2012.7.28 : 京都
- 5)佐藤俊、王新涛、福原敦朗、斎藤純平、植松学、美佐健一、二階堂雄文、福原奈緒子、谷野功典、石田卓、棟方充. iNOS 遺伝子多型が気管支喘息患者の呼気 NO に及ぼす影響(続報). 第 52 回日本呼吸器学会学術講演会. 2012.4. 神戸
- 6)佐藤俊、福原敦朗、植松学、斎藤純平、美佐健一、二階堂雄文、福原奈緒子、王新涛、谷野功典、石田卓、棟方充. 喘息治療終了時における呼気 NO は症状再燃を予測するか? 第 62 回日本アレルギー学会秋季学術大会. 2012.11. 大阪
- 7)佐藤俊、谷野功典、美佐健一、福原奈緒子、二階堂雄文、植松学、福原敦朗、王新涛、石田卓、棟方充. 気腫合併特発性間質性肺炎の予後、フェノタイプの検討. 第 86 回閉塞性肺疾患研究会. 2013.1. 東京
- 8)福原敦朗、佐藤俊、王新涛、植松学、美佐健一、二階堂雄文、福原奈緒子、谷野功典、石田卓、棟方充. 喘息患者における iNOS プロモーター領域での SNP による

比較検討. 第 24 回日本アレルギー学会  
春季臨床大会. 2012.5. 大阪

9) 福原敦朗、佐藤俊、植松学、美佐健一、二  
階堂雄文、福原奈緒子、王新涛、谷野功  
典、石田卓、棟方充. 喘息患者におけるヤ  
ケヒョウヒダニ、アスペルギルス特異的  
IgE・IgG・IgG4 の関係. 第 62 回日本ア  
レルギー学会秋季学術大会. 2012.11. 大  
阪

10) 植松学、佐藤俊、福原敦朗、斎藤純平、美  
佐健一、二階堂雄文、猪腰弥生、福原奈  
緒子、王新涛、谷野功典、石田卓、棟方  
充. 喘息コントロールにおける呼気 NO  
の検討. 第 52 回日本呼吸器学会学術講演  
会. 2012.4. 神戸

11) 植松学、佐藤俊、福原敦朗、斎藤純平、美  
佐健一、二階堂雄文、福原奈緒子、王新  
涛、谷野功典、石田卓、棟方充. Visual  
analog scale を用いた東日本大震災一年  
後の喘息患者のコントロール評価. 第 62  
回日本アレルギー学会秋季学術大会.  
2012.11. 大阪

H. 知的財産権の出願・登録状況  
(予定を含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金（免疫アレルギー疾患予防・治療研究事業）  
分担研究報告書

高齢者喘息の病態に関する研究

研究協力者 東田有智 近畿大学医学部 呼吸器・アレルギー内科 教授  
岩永賢司 近畿大学医学部 呼吸器・アレルギー内科 講師  
佐野博幸 近畿大学医学部 呼吸器・アレルギー内科 講師

研究要旨

超少子高齢社会を迎える中、高齢者喘息の増加が予測される。喘息死ゼロを目指すためには高齢者喘息対策は重要なテーマである。高齢者喘息では末梢気道病変を認めるが、インパルスオキシレーションシステム（IOS）は非侵襲的にその検出に有用である。ACT（喘息コントロールテスト）スコアやQOL点数は高齢者喘息において、呼吸抵抗や気流制限の指標と関連し、日常の高齢者喘息を管理する際には有用であると示唆された。また、高齢喘息患者は、吸入ステロイド薬を正しく使用できていないことが多いが、あらためて吸入指導することにより呼吸抵抗を改善することができるため、吸入指導は非常に重要である。

A. 研究目的

喘息、アトピー性皮膚炎、花粉症等の何らかのアレルギー疾患を有する者は、国民のおよそ3分の1にのぼり、今後も増加傾向にあると予測されている。

アレルギー疾患は慢性疾患である上、その病態は依然不明な点も多く、治療法も十分に確立されているとは言えない。

アレルギー疾患の原因であるアレルゲンが特定された場合や、その増悪因子が判明した場合などは、生活環境改善によるそれらの除去が予後の改善や治療において重要となる。さらに、アレルギー疾患の重症化を予防し、患者のQOLを低下させないためには、日常生活における自己管理が重要であることから、患者および家族が正しい知識を得て適切に判断し、疾病の状態を客観的に判断し、行動することが求められている。

さて喘息に関しては、人口の高齢化を反映して、高齢の患者数が増加傾向にある。一方、昨今の吸入ステロイド薬（ICS）の普及により喘息死数が減少しつつある中において、その約90%は高齢者で占められているという現状があるため、高齢者喘息対策は医療者にとって非常に重要なテーマであると考え。研究協力者は、本研究において、高齢者喘息の病態、ICS吸入の実情、呼吸機能と呼吸抵

抗との関連性、喘息コントロール状況とQOLなどを調査解析し、高齢者喘息の予後改善に結びつけることを目的とする。

B. 研究方法

当科外来通院中の喘息患者を65歳未満の非高齢者群と65歳以上の高齢者群に分けて、喘息重症度、病型、呼吸機能検査、呼吸抵抗検査（インパルスオキシレーションシステム：IOS）、気道過敏性検査（PC-20）、ICS吸入手技の実情などを調査して比較検討した。また、呼吸機能と呼吸抵抗においては、それらの相関性や喘息コントロールテスト（ACT）、QOL（AHQ-Japan）などとの関連性についても検討した。

（倫理面への配慮）

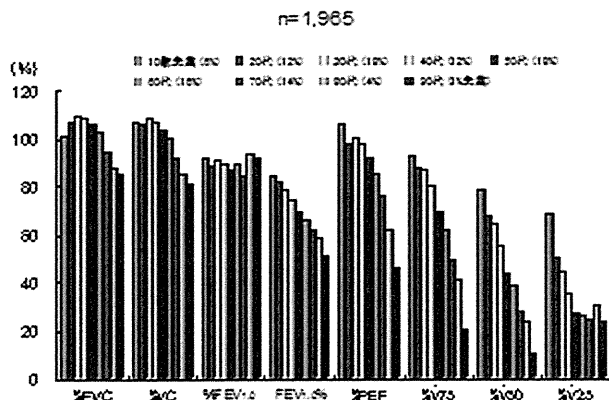
個人情報保護のため、匿名化については識別コードを付け、個人を識別できる情報は使用しない。結果を公表する際は、患者個人を特定できる情報を含まないようにする。侵襲のある検査は無い。

C. 研究結果

当科通院中の喘息患者（n=1965）のうち、31%が65歳以上の高齢者であった。重症度の割合は、（非高齢者群：高齢者群）治療ステップ1（5%：4%）、治療ステップ2（28%：

19%)、治療ステップ 3 (52% : 54%)、治療ステップ 4 (15% : 23%) と、重症度の高い患者の割合が多かった。病型は、非高齢者群より高齢者群の方で非アトピー型の占める割合が高かった。呼吸機能検査においては、高齢者群では非高齢者群に比較して、特に末梢気道狭窄が強く認められた (図 1)。

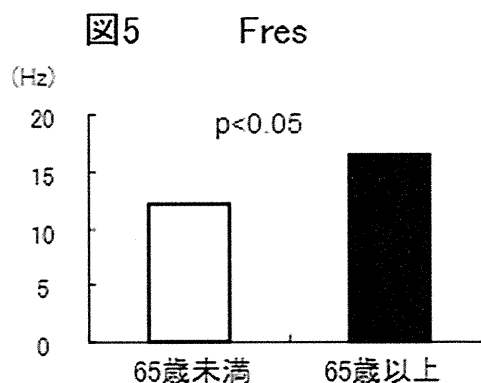
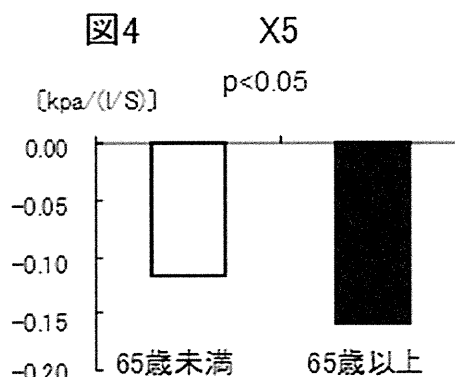
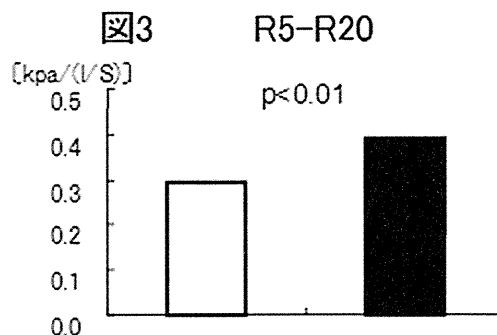
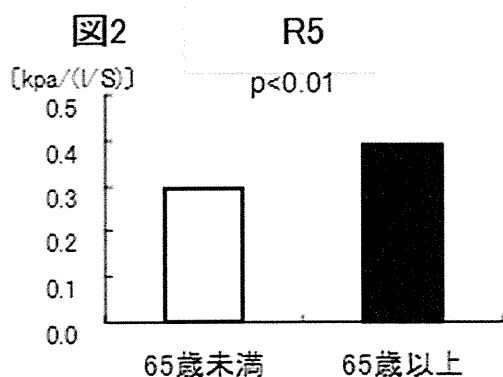
図 1 呼吸機能検査 (年齢別)



気道過敏性は、高齢者群の方がより亢進していた。

吸入手技に関しては、高齢者群において吸入ステロイド薬を正しく使用できていない場合が多かった。

呼吸抵抗測定の結果、高齢者群では非高齢者群と比較して R5(全気道抵抗)と R5-R20 (末梢気道成分) の高いことが分かった。また、X5 (末梢肺の弾性抵抗)、Fres (共振周波数) も高齢者群の方が高かった (図 2~5)。



高齢者喘息では非高齢者喘息と比較すると、呼吸抵抗と呼吸機能検査における気流制限の指標との相関性が低下していた。ACT スコアや QOL 点数は、非高齢者よりも高齢者喘息において、呼吸抵抗や気流制限の指標とよく相関した (表 1~6)。

表1 呼吸機能検査とR5との回帰分析

指標	65歳未満(n=63)		65歳以上(n=35)	
	R <sup>2</sup>	p	R <sup>2</sup>	p
%FEV <sub>1.0</sub>	0.08	< 0.05	0.11	< 0.05
%V <sub>50</sub>	0.15	< 0.01	0.11	< 0.05
%V <sub>25</sub>	0.11	< 0.01	0.10	< 0.1
%MMF	0.14	< 0.01	0.10	< 0.1

表4 呼吸機能検査とX5との回帰分析

指標	65歳未満(n=63)		65歳以上(n=35)	
	R <sup>2</sup>	p	R <sup>2</sup>	p
%FEV <sub>1.0</sub>	0.20	< 0.01	0.06	NS
%V <sub>50</sub>	0.18	< 0.01	0.06	NS
%V <sub>25</sub>	0.11	< 0.05	0.02	NS
%MMF	0.16	< 0.01	0.04	NS

表2 呼吸機能検査とR5-R20との回帰分析

指標	65歳未満(n=63)		65歳以上(n=35)	
	R <sup>2</sup>	p	R <sup>2</sup>	p
%FEV <sub>1.0</sub>	0.14	< 0.01	0.14	< 0.05
%V <sub>50</sub>	0.16	< 0.01	0.11	< 0.1
%V <sub>25</sub>	0.12	< 0.01	0.06	NS
%MMF	0.15	< 0.01	0.09	< 0.1

表5 ACT合計点とIOS各指標との回帰分析

指標	65歳未満(n=63)		65歳以上(n=35)	
	R <sup>2</sup>	p	R <sup>2</sup>	p
R5	0.001	NS	0.21	< 0.05
R5-R20	0.001	NS	0.11	NS
Fres	0.006	NS	0.14	< 0.1
X5	0.003	NS	0.11	NS
%FEV <sub>1.0</sub>	0.062	NS	0.21	< 0.05

表3 呼吸機能検査とFresとの回帰分析

指標	65歳未満(n=63)		65歳以上(n=35)	
	R <sup>2</sup>	p	R <sup>2</sup>	p
%FEV <sub>1.0</sub>	0.24	< 0.01	0.15	< 0.05
%V <sub>50</sub>	0.24	< 0.01	0.15	< 0.05
%V <sub>25</sub>	0.23	< 0.01	0.10	NS
%MMF	0.25	< 0.01	0.11	< 0.05

表6 QOL (AHQ-Japan)とIOS各指標との回帰分析

指標	65歳未満(n=63)		65歳以上(n=35)	
	R <sup>2</sup>	p	R <sup>2</sup>	p
R5	0.05	NS	0.39	< 0.01
R5-R20	0.03	NS	0.27	< 0.01
Fres	0.02	NS	0.27	< 0.05
X5	0.01	NS	0.18	< 0.05
%FEV <sub>1.0</sub>	0.03	NS	0.38	< 0.05

吸入手技の不良な高齢者において、あらためて十分に理解するまで吸入指導を行うと、指導4週間後で呼吸抵抗の改善が得られた(図6~7)。



図 7

高齢者喘息における吸入指導の効果 (R5 - R20)

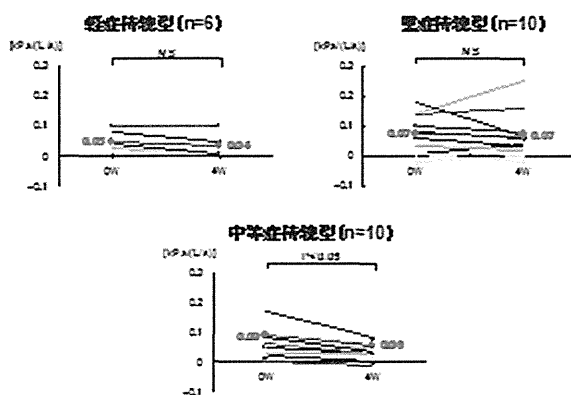
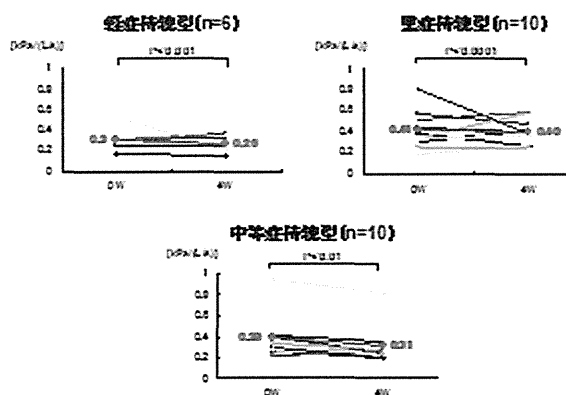


図 6

高齢者喘息における吸入指導の効果 (R at 5Hz)



#### D. 考察

我が国で作成された喘息ガイドラインに、「喘息は好酸球を中心とした慢性気道炎症である」と記されて、治療薬として最も抗炎症効果の強いICSが推奨されるようになってから約18年が経過した。この間、ICSは普及し、その効果は、喘息死数の減少に如実に表れている。1999年には年間6000名弱であった喘息死数が年々減少し、2010年には2065名にまで低下した(厚生労働省人口動態統計より)。しかしながら、この2065名のうち、65歳以上の高齢者が88%と大半を占めている。高齢喘息患者を対象とした調査によると、喘息非専門医受診者や老人施設入所者、在宅医療受療者における吸入ステロイド使用率は22~34%と、喘息専門医受診者での使用率94%と比較して低い(足立ら。アレルギー

ー・免疫:16, 248-259, 2009)。よって、厚生労働省が進めている、「喘息死ゼロ」を実現するためには高齢者喘息対策が非常に重要なテーマになると考える。

高齢者喘息では、末梢気道障害が若年者と比較して強いことが言われている(Ohruiら。Am Rev Respir Dis:146, 1501-1505, 1992。Lancet:349, 652, 1997)。また、手術標本を用いた喘息の末梢気道病理所見の検討によると、末梢気道では太い気道と同等、もしくはより強い炎症が見られる(Hamidら。J Allergy Clin Immunol:100, 44-51, 1997)。これらのことから高齢者喘息対策には、中枢気道のみならず、末梢気道病変に対するアプローチが必要であると考えられる。喘息の日常臨床において、我々は主に中枢気道の気流指標である1秒量(FEV1)やピークフローを用いて気流制限具合を判定し、治療に反映させている。一方、末梢気道病変を表すのには種々の検査法があるが、侵襲が大きかったり、専門的な機器に熟練する必要があったりと、ほとんど研究レベルであることが現状である。ところが、IOSは安静呼吸をすることで呼吸抵抗を中枢成分、末梢成分に分けて解析することが可能である簡便な検査法であり、今回の研究に用いることにした。このIOSを用いた気道抵抗の検討では、高齢者喘息は非高齢患者より末梢気道抵抗の高いことが分かった。IOSは侵襲がなく非常に楽に施行することができるため、高齢者にとっては有用な検査法であると考えられる。

ICSは喘息治療の核となる薬剤であるが、高齢患者に対しては末梢気道病変が強いことを考慮すると、特にその領域にまで薬剤の到達することが重要である。中枢から末梢の気道まで最も効率よく到達・沈着しやすい吸入薬剤の粒子径は2~3 $\mu\text{m}$ であるといわれており(Chest 100: 1106-1109, 1991)、現在我が国においてこの小さな粒子径を有するICSを使用することが可能である。さて、ICSは上手に正しい方法で使用しなければ期待する効果は得られない。患者のコントロールが悪化傾向にあるときは、吸入薬を増量したり他の薬剤を上乗せしたりすることよりも、吸入ステロイド薬を正しく使用しているかどうか

をまず担当医が確認することが大切である。今回、このような患者に対して、あらためて吸入指導を行ったところ、呼吸抵抗の改善効果が得られた。もし吸入手技が正しくなければ、理解、実践できるまで再指導することが必要である。しかしながら高齢者では、器具操作が正しくできなかつたり、薬剤の噴霧と吸気と同調ができなかつたりする場合もあるため（加圧噴霧式の場合）、スパーサーの併用や家族、介護者の協力も欠かせないこともある。このように、ICS が正しく使用されて、広く効果や安全性の認識が高まり、自己管理を徹底していけば良好な QOL や喘息死の減少が期待できる。

高齢者喘息では呼吸抵抗と気流制限の指標との相関性が低下していた。呼吸機能検査では分からない末梢気道病変を IOS では捕らえる可能性を示唆するが、健常高齢者の標準値が定められていないため、今後検討する余地があると考ええる。ACT スコアや QOL 点数は高齢者喘息において、呼吸抵抗や気流制限の指標とよく相関した。このことは、日常の高齢者喘息を管理する際に、ACT や QOL が有用であることを示唆する。特に、ACT は簡便に使用できるため、呼吸機能検査を行えない医療施設では重宝するであろう。しかしながら、自己にて記入（代書でも可）するため、患者の認識度、認知状態に注意する必要がある。

高齢喘息患者は、ICS を正しく使用できていないことが多いが、あらためて吸入指導することにより、呼吸抵抗を改善することができる。また、積極的なスパーサーや吸入補助具の併用や、家族、介護者の協力も欠かせない。このように、吸入ステロイド薬が正しく使用されて、自己管理を徹底していけば良好な QOL や喘息死の減少が期待できる。

## E. 結論

高齢者喘息対策は、喘息死ゼロを目指すために欠かせない重要事項である。ICS を中心とした治療により適切なコントロールを保つためには、繰り返し吸入指導することが必要である。

## G. 研究発表

### 1.論文発表

なし

### 2.学会発表

なし

## H. 知的財産権の出願・登録状況

（予定を含む）

### 1.特許取得

なし

### 2.実用新案登録

なし

### 3.その他

なし

厚生労働科学研究費補助金（免疫アレルギー疾患予防・治療研究事業）  
分担研究報告書

クラスター解析による日本人喘息患者のフェノタイプに関する研究

研究分担者 檜澤伸之 筑波大学大学院医学医療系呼吸器内科 教授

**研究要旨**

喘息において環境因子と遺伝因子との交互作用により形作られる分子病態の多様性を理解することは、個々の分子病態に基づいた喘息の診断や治療の実施に繋がり、特に難治性喘息においては極めて重要な課題である。今回、アトピーのパターンによって分類した喘息の4群において年齢、呼吸機能や IgE 反応性が有意に異なっており、それぞれの群が異なった分子病態を背景にした Phenotype と考えることができる。特に、総 IgE 高値、ダニなどの室内アレルゲンへの強い感作を特徴とする喘息 Phenotype が存在し、喘息の重症化と関連する可能性がある。

**A. 研究目的**

喘息は発症年齢の違いやアトピーの有無、呼吸機能、さらには治療に対する反応性の違いなどによって極めて多様な臨床像を呈する。環境因子と遺伝因子との交互作用により形作られる分子病態の多様性を理解することは、個々の分子病態に基づいた喘息の診断や治療の実施に繋がり、特に吸入ステロイドを含む既存の薬剤では十分なコントロールを得ることが困難な難治性喘息においては極めて重要な課題である。

**B. 研究方法**

健診受診者（成人 1515 名）について、総 IgE 値及び 14 種類の吸入抗原特異的 IgE 抗体（MAST26）を測定し、これらの因子を用いて cluster 解析（k-means 法）を行い、アトピーを 4 群（A 群：ダニ・動物抗原感作群、B 群：イネ科・樹木など多重抗原感作群、C 群：スギ抗原のみ感作群、D 群：非感作群）に分類した。次に、304 名の喘息患者をこれらのアトピーパターンによって 4 群に分類し、喘息の臨床的表現型について比較検討した。さらに喘息患者 289 名については、TSLP の転写活性の亢進と関連し、既に喘息発症との強い関連が報告されている機能的な一塩基多型（rs3806933、rs2289276）の遺伝子型を決定し、非喘息健常人 1565 名を対照として、それぞれの喘息における TSLP の役割を多項

ロジスティック解析を用いて検討した。

（倫理面への配慮）

本研究はヒトの遺伝子解析を主要課題として実施された。資料の提供者、その家族と血縁者、その他関係者の人権及び利益保護のために、三省合同で作成された「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」に基づき、説明書と同意書を作成した。筑波大学の「医の倫理委員会」に審査を申請し、承認された。

**C. 研究結果**

304 名の喘息患者は A 群 91 名、B 群 13 名、C 群 41 名、D 群 159 名に分類された。年齢（A 群；40 歳、B 群；46 歳、C 群；54 歳、D 群；57 歳、 $p$  値 $<0.0001$ ）、一秒率（A 群；74%、B 群；73.8%、C 群；79.3%、D 群；77.6%、 $p$  値 0.0081）、アレルギー性鼻炎の合併（A 群；52%、B 群；85%、C 群；83%、D 群；42%、 $p$  値 $<0.0001$ ）、Log[血清総 IgE 値]（A 群；2.59、B 群；2.35、C 群；2.38、D 群；1.9、 $p$  値 $<0.0001$ ）、感作アレルゲン数（A 群；5.2、B 群；6.5、C 群；2.8、D 群；1、 $p$  値 $<0.0001$ ）はそれぞれ 4 群間で有意に異なっていた。ダニなどの室内アレルゲンに対する強い感作を特徴とする A 群において、最も呼吸機能が低下し、総 IgE 値が上昇していた。一方、草木アレルゲンに対する感作を特徴とする B 群、C 群でアレルギー性鼻炎の合併が 80%を超えていた。いずれの SNP も

喘息全体との間に有意な関連が認められた ( rs3806933: OR=1.64, p=0.010, rs2289276: OR=1.68, p=0.0066)。一方、TSLP 遺伝子多型の頻度はいずれの喘息 Phenotype とも有意な関連は認められなかった。

#### D. 考察

今回、アトピーのパターンによって分類した 4 群において年齢、呼吸機能や IgE 反応性が有意に異なっており、それぞれの群が異なった分子病態を背景にした Phenotype と考えることができる。これまでに複数の検討で喘息との強い関連が報告されている TSLP 遺伝子は、喘息全体とは有意に関連したが、アトピーのパターンによって分類された Phenotype の違いには明らかな遺伝的影響を与えていなかった。

#### E. 結論

総 IgE 高値、ダニなどの室内アレルゲンへの強い感作を特徴とする喘息 Phenotype が存在し、喘息の重症化と関連する可能性がある。

#### G. 研究発表

##### 1.論文発表

- 1)Kaneko Y, Yatagai Y, Yamada H, Iijima H, Masuko H, Sakamoto T, Hizawa N. The search for common pathways underlying asthma and COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2013; 8: 65-78
- 2)Ano S, Morishima Y, Ishii Y, Yoh K, Yageta Y, Ohtsuka S, Matsuyama M, Kawaguchi M, Takahashi S, Hizawa N. Transcription Factors GATA-3 and ROR $\gamma$ t Are Important for Determining the Phenotype of Allergic Airway Inflammation in a Murine Model of Asthma. *J Immunol.* 2013; 190(3): 1056-65
- 3)Tomita K, Sakashita M, Hirota T,

Tanaka S, Masuyama K, Yamada T, Fujieda S, Miyatake A, Hizawa N, Kubo M, Nakamura Y, Tamari M. Variants in the 17q21 asthma susceptibility locus are associated with allergic rhinitis in the Japanese population. *Allergy.* 2013; 68(1): 92-100

- 4)Iijima H, Kaneko Y, Yamada H, Yatagai Y, Masuko H, Sakamoto T, Naito T, Hirota T, Tamari M, Konno S, Nishimura M, Noguchi E, Hizawa N. A Distinct Sensitization Pattern Associated with Asthma and the Thymic Stromal Lymphopoietin (TSLP) Genotype. *Allergol Int.* 2012; [Epub ahead of print]
- 5)Kaneko Y, Masuko H, Sakamoto T, Iijima H, Naito T, Yatagai Y, Yamada H, Konno S, Nishimura M, Noguchi E, Hizawa N. Asthma Phenotypes in Japanese Adults - Their Associations with the CCL5 and ADRB2 Genotypes. *Allergol Int.* 2012; [Epub ahead of print]
- 6)Hizawa N. Associating Serum Biomarkers with Genetic Susceptibility to Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Step towards Improved Diagnosis and Therapy? *Am J Respir Crit Care Med.* 2012; 186(12): 1201-2
- 7)Hizawa N. The search for genetic links in NSAID-induced acute urticaria and the arachidonic acid pathway. *Clin Exp Allergy.* 2012; 42(12): 1660-3
- 8)Hirota T, Takahashi A, Kubo M, Tsunoda T, Tomita K, Sakashita M, Yamada T, Fujieda S, Tanaka S, Doi S, Miyatake A, Enomoto T, Nishiyama C, Nakano N, Maeda K, Okumura K, Ogawa H, Ikeda S, Noguchi E, Sakamoto T, Hizawa N, Ebe K, Saeki H, Sasaki T, Ebihara T, Amagai M,